

BAB II

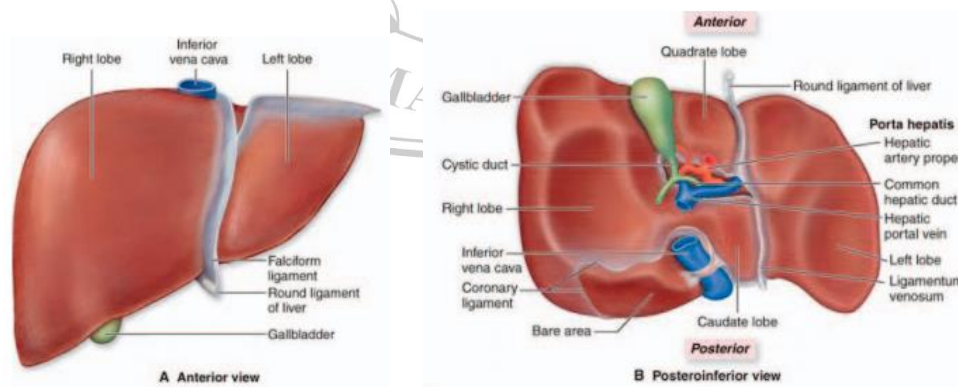
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

2.1.1 Anatomi Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, menyumbang sekitar 2 persen berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg (3,3 pon) pada rata-rata manusia dewasa, berada tepat di bawah diafragma menempati sebagian besar hipokondrium kanan. Hipokondrium berada di antara sistem pencernaan dan darah, di mana nutrisi dan zat diserap kemudian diangkut ke hati melalui vena portall diproses untuk digunakan oleh bagian lain dari tubuh. Hati memiliki banyak fungsi dan saling berhubungan, seperti penyimpanan darah, metabolisme lemak, protein, karbohidrat, hormon, dan juga membentuk zat-zat darah untuk koagulasi (Guyton and Hall, 2014., Chen *et al.*, 2017).

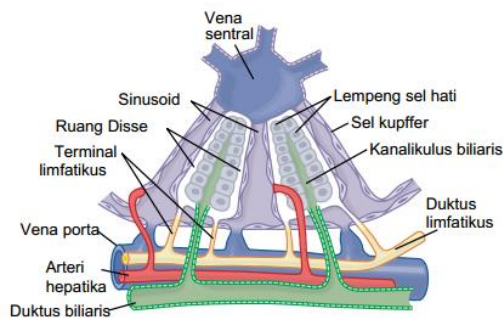
Darah mengalir melalui hati dari vena portal dan arteri hepatica. Kira-kira 1.050 ml darah mengalir dari vena portal ke sinusoid hati setiap menit, dan tambahan 300 ml lagi mengalir ke sinusoid dari arteri hepatica, dengan total rata-rata 1.350 ml/menit. Rata-rata tekanan di dalam vena portal yang bermuara ke dalam hati sekitar 9 mmmHg. (Guyton and Hall, 2014).



Gambar 2.1 Anatomi Hati (A)Anterior (B)Posterior (Chen *et al.*, 2017)

2.1.2 Fisiologi Hati

Hepar dibungkus oleh jaringan fibrosa tipis yang tidak elastis yang disebut capsula fibrosa perivascularis (Glisson) dan sebagian tertutupi oleh lapisan peritoneum. Vaskularisasi hepar didapatkan dari arteri hepatica propria, cabang arteria *coeliac*, vena portal, vena *hepaticae* (tiga buah atau lebih) muncul dari permukaan posterior hepatis dan bermuara ke dalam vena cava inferior. Namun, pembuluh-pembuluh darah yang banyak mengalirkan darah ke hepar adalah arteria hepatica propria (30%) dan vena portal (70%) (Maulina, 2018). Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, struktur berbentuk silindris dengan panjang beberapa millimeter dan berdiameter 0,8 – 2 ml. Hati manusia mengandung 50.000 – 100.000 lobulus. Lobulus hati terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang bermuara ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava. Lobulus tersusun terutama dari banyak lempeng sel hati, masing-masing lempeng hati biasanya setebal dua sel, dan di antara sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang bermuara ke duktus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan. Di dalam septum terdapat venula portal kecil yang menerima darah terutama dari vena saluran pencernaan melalui vena portal. Dari venula-venula ini darah mengalir ke sinusoid hati gepeng dan bercabang, yang terletak di antara lempeng-lempeng hati dan kemudian mengalir ke vena sentralis. Dengan demikian, sel-sel hepar terus-menerus terpajan pada darah vena portal (Guyton and Hall, 2014).



Gambar 2.2 Struktur dasar lobulus hati, lempeng sel hati, pembuluh darah, sistem pengumpul-pengumpul-empedu, dan sistem aliran limfe yang terdiri atas ruang-ruang Disse dan saluran limfe interlobularis (Guyton and Hall, 2014)

Arteriola hepatic juga terdapat di dalam septum interlobularis. Arteriola-arteriola ini menyuplai darah arteri ke jaringan septum di antara lobulus yang berdekatan, dan banyak arteriola kecil juga bermuara langsung ke sinusoid hati, paling sering bermuara ke arteriola yang berlokasi kurang lebih di sepertiga jarak ke septum interlobularis (Guyton and Hall, 2014).

2.1.3 Fungsi Hati

2.1.3.1 Penyimpan Darah

Hepar adalah suatu organ venosa besar, dapat mengembang yang berperan sebagai tempat penampungan darah di saat volume darah berlebihan dan mampu menyuplai darah ekstra di saat kekurangan volume darah (Guyton and Hall, 2014). Selain itu, hepar juga berperan dalam mengatur komposisi darah meliputi gula, protein, lemak dan lainnya. Termasuk juga bilirubin yang dikonjugasi menjadi bentuk lebih polar sehingga dapat diekskresikan (Khalili dan Burman, 2014).

2.1.3.2 Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat, sebagai berikut :

1. Menyimpan glikogen dalam jumlah besar
2. Mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa
3. Glukoneogenesis
4. Pembentukan banyak senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat

Fungsi utama hati pada metabolisme karbohidrat adalah mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal. Penyimpanan glikogen memungkinkan hati mengambil kelebihan glukosa dari darah menyimpan dan kemudian mengembalikannya ke darah bila konsentrasi glukosa darah mulai turun. Glukoneogenesis juga penting untuk mempertahankan glukosa darah, hanya terjadi saat konsentrasi glukosa darah mulai menurun. Bekerja dengan mengubah asam amino, gliserol, dan trigliserida menjadi glukosa (Guyton dan Hall, 2014).

2.1.3.3 Metabolisme Lemak

Fungsi hati dalam metabolisme lemak, sebagai berikut :

1. Oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh lainnya
2. Sintesis kolesterol, fosfolipid, dan lipoprotein
3. Sintesis lemak dari protein dan karbohidrat

(Guyton and Hall, 2014)

2.1.3.4 Metabolisme Protein

Selain berperan dalam metabolisme karbohidrat dan lemak, hati juga berperan dalam metabolisme protein seperti :

1. Deaminasi asam amino
2. Pementukkan ureum untuk mengeluarkan ammonia dari cairan tubuh
3. Pembentukan protein plasma
4. Interkonversi beragam asam amino dan sintesis senyawa lain dari asam amino

Deaminasi asam amino menghasilkan sebagian besar ammonia. Oleh sebab itu, pembentukan ureum bertujuan untuk menyingkirkan ammonia dari dalam tubuh karena meningkatnya konsentrasi ammonia plasma dapat menyebabkan koma hepatic hingga kematian (Guyton and Hall, 2014).

2.1.3.5 Fungsi Penyimpanan Vitamin

Hati mempunyai kecenderungan tertentu untuk menyimpan vitamin dan merupakan sumber vitamin terbaik dalam pengobatan pasien. Vitamin yang banyak disimpan di hati yaitu vitamin A, vitamin D, dan vitamin B₁₂ (Guyton and Hall, 2014).

2.1.3.6 Fungsi Penyimpanan Zat Besi

Besi disimpan dalam darah dan sebagian besar disimpan dalam hati dalam bentuk ferritin. Pada hati terdapat protein yang disebut apoferritin, yang dapat berikatan dengan besi membentuk ferritin dan akan dikeluarkan jika diperlukan (Guyton and Hall, 2014).

2.1.3.7 Fungsi Pembentuk Zat Koagulasi Darah

Semua prokoagulan disintesis di hati kecuali faktor *Von Willebrand*, yang disintesis dalam megakariosit dan sel endotel, dan beberapa faktor VIII, yang diproduksi oleh sel endotel.. Zat-zat koagulasi darah yang dibentuk di hati meliputi fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan faktor lainnya. Vitamin

K dibutuhkan dalam pembentukan protrombin dan faktor VII, IX, dan X. Bila tidak ada vitamin K, maka konsentrasi zat-zat tersebut dapat menurun dan mencegah terjadinya koagulasi darah. Oleh karena itu, penurunan tingkat sirkulasi prokoagulan dan antikoagulan menunjukkan adanya penyakit hati. Tingkat kelainan koagulasi sangat tergantung pada derajat penyakit dan disfungsi hati (Guyton and Hall, 2014, Chent *et al.*, 2017).

2.2 Tinjauan Sirosis Hati

2.2.1 Definisi Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan tahap akhir dari fibrosis hati, ditandai dengan distorsi parenkim hati yang berhubungan dengan septa fibrosa dan pembentukan nodul serta perubahan aliran darah (Pinter, M *et al.*, 2016). Sirosis juga didefinisikan sebagai kondisi patologis stadium akhir fibrosis hati yang bersifat progresif dan ditandai dengan distorsi arsitektur hepar dan pembentukan nodul regeneratif yang terjadi akibat nekrosis sel-sel hepar, kolaps jaringan penunjang retikulum, deposit jaringan ikat, distorsi jaringan vaskular dan regenerasi nodularis parenkim hati (Nurdjanah, 2014). Sehingga dapat diketahui gambaran morfologi dari sirosis hati meliputi fibrosis difusi, nodul regeneratif, perubahan arsitektur lobular dan pembentukan hubungan vaskular intrahepatik antara pembuluh darah aferen (vena portal dan arteri) dan eferen (vena hepatis) (Setiati, S *et al.*, 2014).



Gambar 2.3 (A) Sirosis Mikronoduler (B) Sirosis Makronoduler (McCormick, 2011)

2.2.2 Epidemiologi Sirosis Hati

Di Amerika Serikat, sirosis merupakan penyebab kematian terbesar ke-9 dengan prevalensi kematian sekitar 1,2%. Setiap tahun bertambah 2000 kematian yang disebabkan gagal hati (Tjokprawiro, 2015). Pada tahun 2015 angka kematian akibat sirosis hati meningkat menjadi urutan ke-11 di dunia dengan CSDR 15,8 per 100.000 penduduk (WHO, 2016). Menurut data Kemenkes tahun 2018, prevalensi penyakit hati kronis di Indonesia mencapai 20 juta jiwa, di mana 20 – 40 % berkembang menjadi sirosis hati. Secara nasional masih belum ada data resmi terkait sirosis di Indonesia, namun berdasarkan laporan rumah sakit umum dapat dilihat bahwa prevalensi sirosis berkisar antara 3,6-8,4 di Jawa dan Sumatera, sedangkan di Sulawesi dan Kalimantan diperoleh data prevalensi < 1%. Secara keseluruhan rata-rata prevalensi pasien sirosis mencapai 47,4% dengan rentang usia 13 – 88 tahun (Tjokprawiro, 2015).

2.2.3 Etiologi Sirosis Hati

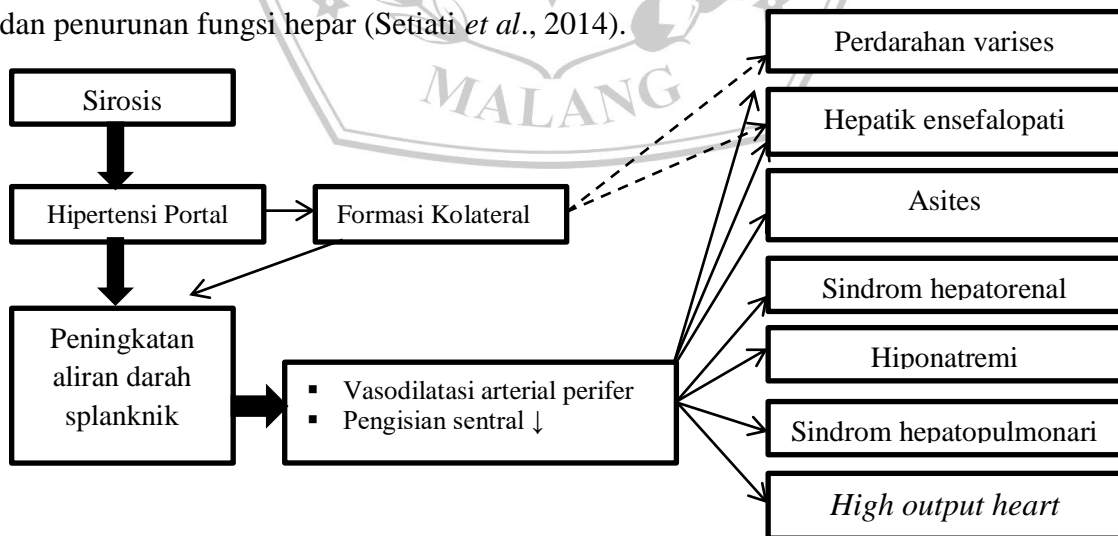
Ada beberapa etiologi yang dapat menyebabkan berkembangnya sirosis hepatis dan bervariasi secara global tergantung pada faktor-faktor risiko dan varian epidemiologis. Hepatitis B dan C adalah penyebab paling umum di negara berkembang sementara alkoholisme adalah yang paling umum di negara maju diikuti oleh infeksi virus hepatitis C. Faktor-faktor lain yang terlibat adalah penggunaan obat-obatan dan gangguan penyakit seperti *Wilson disease*, hemokromatosis, dan lain-lain. Sirosis dapat menyebabkan berbagai gangguan fisiologis dan struktural yang dapat berakhir dengan berbagai komplikasi, termasuk penurunan sintesis albumin, waktu protrombin yang lama, peningkatan enzim hati, dan komplikasi klinis seperti perdarahan saluran cerna bagian atas karena hipertensi portal, asites, hepatis ensefalopati, dan sindrom hepatorenal (Ahmad *et al.*, 2018). Hepatitis C dan alkoholik merupakan dua penyebab utama sirosis hati di negara barat (Martinez-Esparza *et al.*, 2015). Menurut Dipiro *et al* (2015) terdapat beberapa penyebab sirosis hati, antara lain :

- Virus Hepatitis Kronis tipe B dan C

- Alkohol
- **Penyakit Metabolik Hati** → hemokromatosis, *Wilson disease*, defisiensi α 1-antitrypsin, steatohepatitis non alkohol (asam lemak), fibrosis sistik
- **Penyakit Immunologi** → Hepatitis autoimun, Sirosis biliary primer
- **Penyakit Vaskular** → Sindrom Budd-Chiari, gagal jantung
- **Obat** → Isoniazid, metyldopa, amiodarone, dronedarone, methotrexate, tamoxifen, retinol (vitamin A), propylthiouracil, dan didanosine

2.2.4 Patofisiologi Sirosis Hati

Sirosis hati adalah tahap akhir gangguan pada hati yang ditandai dengan penggantian progresif arsitektur hepatis fungsional oleh jaringan fibrotik non-fungsional (Martinez-Esparza *et al.*, 2015). Sirosis hati terjadi akibat cedera kronik-reversibel pada parenkim hati disertai terbentuknya nodul, hal ini disebabkan karena nekrosis hepatosit, kolapsnya jaringan penunjang retikulin disertai dengan deposit jaringan ikat dan distorsi jaringan vaskuler. Fibrosis yang terjadi disebabkan adanya aktivasi sel stelata hati yang merupakan penghasil utama matriks ekstraseluler (ECM) setelah terjadi cedera pada hepar. Deposit ECM akan menyebabkan perubahan bentuk dan memacu kapilarisasi sinusoid yang dapat mengubah pertukaran normal aliran darah vena portal dengan hepatosit. Proses ini akan menyebabkan hipertensi portal dan penurunan fungsi hepar (Setiati *et al.*, 2014).



Gambar 2.4 Patogenesis Komplikasi Sirosis (McCormick, 2011)

2.2.5 Klasifikasi Sirosis Hati

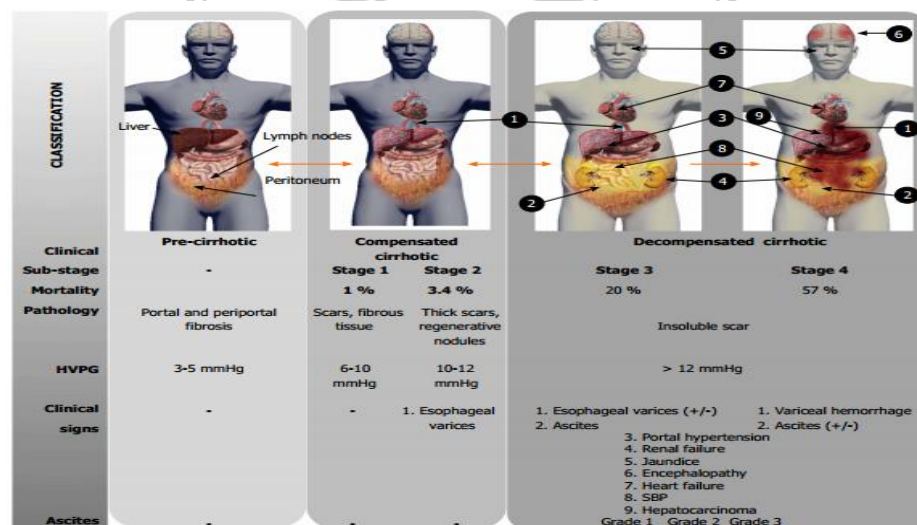
Sirosis hepatis secara klinis dibagi menjadi sirosis hepatis kompensata dan sirosis hepatis dekompensata. Perubahan dari kompensata menjadi dekompensata disebabkan karena adanya insufisiensi sel hati dan hipertensi portal (Lovena et al., 2017). Tidak hanya secara klinis, namun sirosis hepatis dapat dibedakan berdasarkan morfologi dan juga etiologi, Klasifikasi sirosis hati secara morfologi dapat dibedakan menjadi beberapa macam (Tjokroprawiro, 2015) :

A. Klasifikasi Morfologi

- Sirosis Mikronoduler** : nodul bervariasi dengan diameter <3 mm. disebabkan karena alkoholisme, hemokromatosis, obstruksi bilier, obstruksi vena hepatis.
- Sirosis Makronoduler** : nodul bervariasi dengan diameter >3 mm. disebabkan karena virus hepatitis B, virus hepatitis C.
- Sirosis Campuran** : kombinasi antara mikronoduler dan makronoduler. Sirosis mikronoduler dapat berkembang menjadi makronoduler.

B. Klasifikasi Etiologi

Klasifikasi etiologi banyak digunakan dalam klinik dengan menggabungkan data klinik, biokimia, histologi, dan epidemiologi (Tjokroprawiro, 2015).



Gambar 2.5 Komplikasi Sirosis Hati (Martinez-Esparza et al., 2015)

2.2.6 Komplikasi Sirosis Hati

2.2.6.1 Hipertensi Portal

Hipertensi portal didefinisikan sebagai peningkatan patologis dari tekanan vena porta, terutama karena penyakit hati kronis stadium akhir (Sauerbruch, 2018). Terjadinya hipertensi portal ditandai dengan gradien tekanan portal >5 mmHg. Pada tahap awal penyakit, tekanan porta ditentukan oleh peningkatan resistensi hati terhadap aliran darah porta yang disebabkan oleh perubahan histologis hati, seperti fibrosis dan nodul. Vasodilatasi arteri dan neo-angiogenesis pada sirkulasi splanknik menyebabkan hipovolemia, ditunjukkan oleh ketidaksesuaian antara volume darah yang relatif rendah mengalir ke pembuluh sentral besar dan peningkatan kapasitas pengisian pembuluh darah. Hipovolemia memicu sindrom hiperkinetik yang menyebabkan aliran darah vena portal meningkat, lalu terjadi aktivasi sistem vasoaktif neuro humoral dan terjadi tensi hidroeletrolit pada ginjal sehingga tekanan darah pada sirkulasi splanknik meningkat (La Mura *et al.*, 2015).

2.2.6.2 Asites

Asites berasal dari bahasa Yunani *askites*, “*baglike*” yang berarti akumulasi cairan asites di rongga perut. Penyebab asites bersifat multifaktor, tetapi biasanya disebabkan oleh ketidakseimbangan antar produksi dan reabsorpsi cairan (Hicks *et al.*, 2016). Asites dapat terjadi karena hipertensi portal dan abnormalitas fungsi renal yang menyebabkan inflamasi sistemik. Selain itu, pasien asites berisiko terkena *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP), disfungsi ventilatori restriktif, atau hernia abdomen. Penyebab utama asites yaitu karena retensi natrium yang diakibatkan aktivasi *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) dan saraf simpatik yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal sehingga terjadi asites. Untuk mengatasi asites dapat dilakukan dengan mengatasi hipovolemia akibat vasodilatasi arteri splanknik (EASL, 2018).

2.2.6.3 *Spontaneous Bacteria Peritonitis* (SBP)

Komplikasi pada pasien sirosis hati dengan asites yang umum terjadi adalah *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP). SBP didefinisikan sebagai infeksi bakteri

pada cairan asites tanpa sumber infeksi yang dapat diobati secara intra abdominal. Interaksi antara perubahan mikrobiota usus, permeabilitas usus, translokasi bakteri dan disfungsi sistem imun merupakan alasan mendasar perkembangan SBP. Translokasi bakteri dari lumen usus ke kelenjar getah bening mesenterika kemudian ke portal dan sirkulasi sistemik, sehingga masuk ke cairan asites. Dalam kondisi yang tepat, infeksi akan berkembang. Infeksi peritoneum menyebabkan reaksi inflamasi yang mengakibatkan peningkatan jumlah neutrofil dalam cairan asites. Mortalitas pasien SBP melebihi 90%, namun telah berkurang menjadi 20% dengan diagnosis dan pengobatan sedini mungkin. Gejala pada pasien SBP biasanya ditandai dengan nyeri abdomen, muntah, diare, hipotermia, takikardi, dan takipnea (Marciano *et al.*, 2019, EASL, 2018).

2.2.6.4 Variceal Esophageal Hemorrhage (VEH)

Variceal hemorrhage atau perdarahan varises didefinisikan sebagai perdarahan varises esophagus yang dapat disebabkan karena hipertensi portal (Tripathi D, *et al.*, 2015). Peningkatan aliran darah melalui kolateral *portosystemic* karena hipertensi portal menyebabkan pelebaran pleksus vena submukosa yang mengakibatkan peningkatan tekanan *intravariceal* dan ketegangan dinding. Faktor risiko lain yang dapat menyebabkan perdarahan varises yaitu adanya koagulopati, infeksi, dan sirosis dekompensata (Boregowda *et al.*, 2019). Perdarahan saluran cerna sering terjadi pada pasien sirosis dekompensata dan penyebab utamanya adalah varises esofagus. Tujuan utama terapi perdarahan saluran cerna adalah mengontrol perdarahan dan mencegah terjadinya *re-bleeding* (Zanetto dan Tsao, 2019).

2.2.6.5 Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati adalah komplikasi neuropsikiatrik serius pada sirosis. Gejala klinis yang ditunjukkan sangat bervariasi, mulai dari gangguan kondisi mental hingga koma (Xu Yuan *et al.*, 2019). Terjadinya hepatik ensefalopati didasari pada terakumulasinya berbagai toksin dalam peredaran darah yang melewati sawar darah di otak. Amonia merupakan molekul toksik penyebab hepatik ensefalopati yang kadarnya meningkat dengan adanya sirosis hepatik. Secara fisiologis, amonia akan dimetabolisme di hati menjadi urea dan glutamin. Pada keadaan sirosis kekurangan

massa hepatosit menyebabkan penurunan detoksifikasi amonia di hati. Peningkatan kadar amonia dalam darah meningkatkan resiko toksisitas amonia (Hasan & Araminta, 2014).

2.2.7 Penatalaksanaan Sirosis Hati

Pendekatan umum terapi sirosis hati mencakup :

1. Mengidentifikasi dan menghilangkan penyebab sirosis, seperti alkohol.
2. Mengkaji risiko perdarahan varises dan memberi profilaksis farmakologi bila diindikasikan. Terapi endoskopi dapat dilakukan pada pasien dengan risiko menengah sampai berat.
3. Mengevaluasi pasien dengan tanda-tanda klinis asites dan juga terapi farmakologinya seperti, diuretik dan paracentesis. Selain itu, dilakukan pemantauan SBP pada pasien dengan asites akut.
4. Hepatik ensefalopati (HE) adalah komplikasi umum pada sirosis dan membutuhkan kewaspadaan klinis dan terapi dengan pembatasan diet, eliminasi faktor pencetus, dan terapi untuk menurunkan kadar ammonia.
5. Diperlukan monitoring secara berkala pada tanda-tanda hepatorenal, insufisiensi paru, dan disfungsi endokrin (Dipiro *et al.*, 2017).

a) Penatalaksanaan Hipertensi Portal

Profilaksis primer pada hipertensi portal adalah penggunaan nonselektif β -adrenergik seperti propranolol, nadolol, atau carvedilol. Obat-obat tersebut mengurangi aliran darah masuk vena portal dengan cara menurunkan output jantung dengan memblok β_1 adrenergik dan memblok β_2 adrenergik sehingga aliran darah splanknik menurun (Dipiro *et al.*, 2017). Penggunaan NSBB, *iron supplements*, dan atau transfusi darah merupakan terapi lini pertama pada pasien *haemorrhage* kronis yang disebabkan hipertensi portal. Pada pasien hipertensi portal dengan *transfusion-dependant* yang gagal atau intoleransi terhadap NSBB, pemasangan TIPS dapat digunakan jika pasien tidak mengalami kontra indikasi terhadap TIPS (EASL, 2018).

b) Penatalaksanaan Asites

Pada pasien asites biasanya diberikan diuretik maupun *salt restriction*. Tujuan terapi adalah untuk meningkatkan ekskresi natrium lebih besar dari 78 mmol/hari. Terapi dengan diuretik harus diberikan pagi hari dengan dosis tunggal spironolakton 100 mg dan furosemid 40 mg, dititrasi selama 3 hingga 5 hari dengan rasio dosis 100:40 dengan tujuan untuk menghilangkan 0,5 kg BB/hari. Dosis maksimal per hari yang diberikan yaitu 400 mg spironolakton dan 160 mg furosemide. Diet dengan kandungan natrium yang sangat rendah (<40mmol/hari) harus dihindari, karena mendukung komplikasi terapi diuretik dan dapat membahayakan status gizi pasien (EASL 2018, Dipiro *et al.*, 2017).

c) Penatalaksanaan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP)

Pasien yang didiagnosa menderita SBP harus menerima terapi antibiotik dengan spektrum luas yang dapat menghilangkan bakteri pathogen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Streptococcus pneumonia*. Penggunaan cefotaxim 2 g setiap 8 jam atau sefalosporin golongan III yang serupa dianggap sebagai obat pilihan pada SBP, namun, dapat juga digunakan piperacillin-tazobactam. Jika terjadi infeksi nosokomial maka dapat diberikan carbapenem saja atau kombinasi carbapenem dengan daptomycin. Oral ofloxacin 400 mg setiap 12 jam dapat diberikan pada pasien tanpa muntah, syok, HE yang signifikan, atau serum kreatinin >3 mg/dL. Selain itu, ciprofloxacin IV dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada pasien SBP (EASL, 2018, Dipiro *et al.*, 2017).

d) Penatalaksanaan Hepatik Ensefalopati (HE)

Tujuan terapi pada pasien HE adalah untuk menurunkan kadar ammonia dalam darah dengan pembatasan diet, pemberian laktulosa saja atau kombinasi laktulosa dengan antibiotik (Dipiro *et al.*, 2017). Penggunaan NAD merupakan *gold* standar terapi hepatic ensefalopati. Dapat dikombinasi dengan neomisin, BCAA, ataupun LOLA (Farida *et al.*, 2014). Dalam HE episodik, pada awal diberikan laktulosa oral 45 mL setiap jam kemudian dapat diturunkan 15 – 45 mL tiap 8 – 12 jam. Rifaximin 550 mg dua kali sehari

kombinasi dengan laktulosa lebih efektif daripada terapi laktulosa saja. Terapi antibiotik seperti Metronidazole dan Neomycin dapat diberikan pada pasien yang sedang diet protein (Dipiro *et al.*, 2017).

2.2.7.1 Data Klinik

Tanda dan gejala yang terjadi pada sirosis hati, antara lain (Dipiro *et al.*, 2017) :

- Asimtomatik
- Hepatosplenomegali
- Pruritus, ikterus, eritema palmar, dan hiperpigmentasi
- Ginekomastia dan penurunan libido
- Asites, edema, efusi pleura, dan sesak napas
- Malaise, anoreksia, dan penurunan berat badan
- Ensefalopati

1.2.7.2 Data Laboratorium

Data laboratorium yang menunjukkan terjadinya sirosis hati antara lain (Dipiro *et al.*, 2017) :

- Hipoalbuminemia
- Trombositopenia
- *Elevated prothrombin time (PT)*
- *Elevated alkaline phosphatase*
- *Elevated aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), dan γ -glutamyl transpeptidase (GGT)*

2.3 Tinjauan Hepatik Ensefalopati

2.3.1 Definisi Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) digambarkan sebagai disfungsi otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati, gejala yang ditimbulkan seperti kelainan neurologis atau kejiwaan mulai dari perubahan subklinis hingga koma (Ferenci, 2017). Hepatik ensefalopati merupakan komplikasi umum penyakit hati kronis, dan berhubungan

dengan prognosis yang buruk. Manifestasi klinis HE yaitu gangguan neuropsikiatri yang meliputi fungsi kognitif, intelektual, motorik, dan psikomotorik, dari perubahan halus dalam kepribadian atau siklus bangun-tidur hingga gangguan besar pada fungsi kognitif, aktivitas motorik, dan koordinasi (Yang, 2015). Meningkatnya mortalitas yang diamati pada pasien dengan hepatik ensefalopati tidak tergantung model untuk skor penyakit hati stadium akhir (MELD). Hepatik ensefalopati derajat 3 dan 4 pada pasien yang menunggu transplantasi hati sebanyak 66% lebih besar dibandingkan pasien tanpa komplikasi hepatik ensefalopati (Elwir dan Rahimi, 2017).

2.3.2 Epidemiologi Hepatik Ensefalopati

Menurut analisis, lebih dari 5 tahun, mortalitas hepatik ensefalopati di rumah sakit sekitar 15%. Untuk pasien sirosis tanpa penatalaksanaan atau pengobatan yang teratur, 30% - 40% dari mereka menderita hepatik ensefalopati berulang kali dalam masa hidup mereka (EASL, 2014). Di Jepang, insiden terjadinya hepatik ensefalopati (HE) meningkat sebanyak 8 % tiap tahunnya. Sedangkan di China prevalensi pasien yang menderita hepatik ensefalopati sebanyak 30 – 45 % dan berdasarkan data dari negara yang berbeda diperoleh prevalensi yang sama pula yaitu 30 – 45% (Xu *et al.*, 2019). Di Indonesia, sirosis hati dengan komplikasi HE mencapai 50% dengan perbandingan antara pria dan wanita adalah 2,1:1 (Prio dan Wibowo, 2017).

Menurut (Hasan & Araminta, 2014), prevalensi HE minimal (grade 0) diperkirakan sekitar 30 – 84%. Data dari RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 1999 tercatat sebesar 14,9% pasien menderita HE derajat 2-4 dan tahun 2009 diperoleh prevalensi HE minimal sebesar 63,2 %. Pada pasien yang tidak menjalani transplantasi hati diperoleh angka kesintasan 1 dan 3 tahun berkisar 43% dan 23%. *The North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease* mengonfirmasi bahwa HE berhubungan dengan penyebab kematian pasien sirosis (Xu *et al.*, 2019).

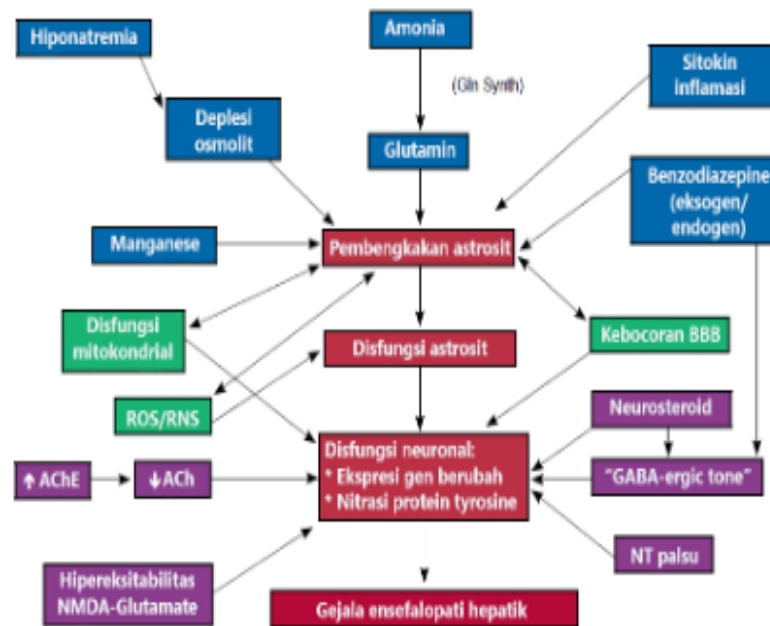
2.3.3 Etiologi Hepatik Ensefalopati

Adapun beberapa kondisi yang mencetuskan timbulnya hepatik ensefalopati pada sirosis hati adalah (Hasan & Araminta, 2014) :

- Dehidrasi
- Perdarahan saluran cerna
- Alkohol
- Gangguan ginjal
- Konstipasi
- Hiponatremia
- Hipokalemia
- Penggunaan obat-obatan
- Infeksi saluran kemih
- Pneumonia

2.3.4 Patofisiologi Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) terjadi karena kombinasi mekanisme patofisiologis yang berbeda seperti peradangan, stress oksidatif, gangguan *blood brain barrier* (BBB), neurotoksin, metabolisme energi otak yang terganggu, dan lainnya (Ninan *et al.*, 2017). Terjadinya HE didasari adanya akumulasi berbagai toksin dalam peredaran darah yang melewati *blood brain barrier* (BBB). Neurotoksin yang dapat memasuki BBB dapat berupa asam lemak rantai pendek, *mercaptans*, neurotransmitter palsu (tiram, octopamin, dan β -feniletilamin), amonia, dan GABA. Salah satu toksik yang diyakini berperan penting dalam terjadinya HE yaitu amonia, dikarenakan pasien HE mengalami hiperammonia. Senyawa nitrogen yang diekskresikan oleh bakteri usus diangkut ke hati melalui sirkulasi portal di mana bersamaan dengan nitrogen endogen, memasuki siklus urea. Kemudian terjadi pembentukan urea yang diekskresikan melalui urin. Pada penyakit hati lanjut, hepatosit yang rusak dan pengembangan *portosystemic shunt* menghasilkan amonia yang melewati hati dan terakumulasi dalam sirkulasi sistemik. Amonia kemudian melintasi sawar darah otak dan dimetabolisme oleh astrosit untuk mensintesis glutamin dari glutamat dibantu oleh glutamin sintetase. Glutamin menyebabkan peningkatan tekanan osmotik di dalam astrosit sehingga sel mengembang dan terjadi edema otak (Hasan & Araminta, 2014, Suraweera *et al.*, 2016).



Gambar 2.6 Patofisiologi Hepatik Ensefalopati (Hasan dan Araminta, 2014)

Hiperammonia

Amonia merupakan hasil produksi koloni bakteri usus dengan aktivitas enzim urease, terutama bakteri gram negatif anaerob, *Enterobacteriaceae*, *Proteus* dan *Clostridium*. Enzim urease memecah protein menjadi urea dan CO₂. Ammonia dihasilkan di usus halus dan usus besar melalui glutaminase usus yang mengubah glutamat menjadi glutamin dan ammonia (Hasan & Araminta, 2014). Masuknya ammonia ke sirkulasi darah dalam jaringan otak meningkatkan sintesis glutamin oleh astrosit, yang dapat menyebabkan degenerasi sel, edema, dan degenerasi jaringan yang mengakibatkan terjadinya disfungsi neurokognitif akut. Selain itu, ammonia juga dapat mengganggu keseimbangan rasio neurotransmitter sehingga menghasilkan gejala klinis dan mengganggu autoregulasi aliran darah intrakranial (Xu *et al.*, 2019).

Neuroinflamasi

Peradangan dapat menyebabkan hancurnya BBB yang menyebabkan zat beracun seperti amonia dan sitokin inflamasi memasuki jaringan otak, mengakibatkan perubahan parenkim otak dan disfungsi otak. Pada saat yang sama, amonia darah tinggi menyebabkan disfungsi neutrofil dan meningkatkan produksi stres oksidatif

dan respon inflamasi. Selain itu, sitokin yang diproduksi proses inflamasi semakin memperburuk kerusakan hati (Xu *et al.*, 2019).

Disfungsi neurotransmitter

Disfungsi hepar menyebabkan terjadinya penurunan kemampuan untuk menurunkan asam amino aromatik, sehingga kadar asam amino aromatik meningkat dan terjadi perubahan rasio asam amino rantai cabang mengakibatkan ketidakseimbangan kedua jenis asam amino ini. Kemudian terjadi peningkatan fenilalanin dan tirosin darah, sehingga menghambat produksi neurotransmitter normal. Peningkatan fenilalanin dan tirosin menghasilkan neurotransmitter palsu, seperti feniletanolamin dan hidroksifeniletanolamin untuk menggantikan neurotransmitter normal dan menyebabkan terjadinya hepatic ensefalopati (Xu *et al.*, 2019). Rasio normal asam amino rantai cabang dan asam amino aromatik (*Fischer ratio*) antara 3-3,5, dapat turun hingga mencapai <1,0 pada kondisi sirosis hati (Zubir, 2009).

γ -aminobutyric acid (GABA)

Sebuah reseptor GABA yang disebut *Peripheral Type Benzodiazepine Receptors* (PTBR) jika distimulasi menyebabkan pembentukan neurosteroid yang merupakan agonis GABA. Neurosteroid allopreganolone ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada pasien yang meninggal akibat koma hepatic. Stimulasi PTBR juga dapat menyebabkan proliferasi mitokondria dan pembengkakan astrosit yang berujung pada hepatic ensefalopati (Matherly & Bajaj, 2016). Menurut (Xu *et al.*, 2016) pada pasien hepatic ensefalopati (HE) mengalami peningkatan kandungan γ -aminobutyric acid (GABA) dalam darah, sehingga menyebabkan meningkatnya kadar benzodiazepin endogen di otak. Selain itu, penggunaan obat-obatan yang mengaktifkan reseptor GABA seperti fenobarbital dan diazepam, dapat memperburuk HE.

2.3.5 Klasifikasi Hepatik Ensefalopati

Klasifikasi Hepatik Ensefalopati berdasarkan gejalanya dibagi menjadi HE minimal dan HE overt. HE minimal merupakan istilah yang digunakan bila ditemukan adanya defisit kognitif seperti perubahan kecepatan psikomotor dan fungsi

eksekutif melalui pemeriksaan psikometrik atau elektrofisiologi, sedangkan HE overt terbagi menjadi HE episodik (terjadi dalam waktu singkat dengan tingkat keparahan berfluktuasi) dan HE persisten (terjadi secara progressif dengan gejala neurologis yang kian memberat) (Hasan & Araminta, 2014). Berdasarkan kriteria *Haven* stadium hepatic ensefalopati menjadi beberapa tingkatan, dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel II.1 Stadium Hepatik Ensefalopati Kriteria *West Haven* (Cordoba, 2014)

Stadium	Kriteria Haven	Fungsi Neuromuskular
0	Asintomatik	Tidak ada
1	Gangguan kognitif, penurunan konsentrasi, ansietas, euphoria	Diasrtia, ataksia, tremor
2	Letargi, disorientasi, penurunan aktivitas	Bingung, mengantuk, kemampuan matematika menurun
3	Somnolen, kebingungan	Agitasi psikomotor, bicara sulit dimengerti
4	Koma	Tidak merespon

2.3.6 Penatalaksanaan Hepatik Ensefalopati

Pendekatan pengobatan hepatic ensefalopati tergantung pada tingkat keparahannya. Ammonia tetap menjadi target terapi utama, di mana tujuan terapi hepatic ensefalopati yaitu mengurangi produksi ammonia dan memaksimalkan pembuangan ammonia dari aliran darah. Namun, metabolisme ammonia sangat kompleks dan diatur dalam berbagai organ seperti hati, otot, ginjal, dan otak. Oleh karena itu, obat yang digunakan untuk mengobati hepatic ensefalopati harus dipahami dengan baik dan telah menjalani uji klinis agar diperoleh efektivitas maksimal (Hadjihambi *et al.*, 2017). Ammonia sebagian besar dihasilkan dalam usus oleh intensitas bakteri dan enzim tinal dan didetoksifikasi terutama di hati. Sejak 1930-an, amonia telah diidentifikasi sebagai penyebab utama hepatic ensefalopati (Ninan *et al.*, 2017). Terapi yang direkomendasikan untuk pengobatan hepatic ensefalopati antara lain, *Nonabsorbable disaccharides* (NAD), rifaximin, L-ornithine-L-aspartate (LOLA), dan *branched-chain amino acid* (BCAA), yang sebagian besar bertujuan untuk menurunkan kadar serum ammonia (Wang *et al.*, 2019).

2.3.6.1 *Non-absorbable disaccharides*

2.3.6.1.1 Laktulosa

Laktulosa merupakan disakarida tidak diabsorpsi yang terdiri dari galaktosa dan fruktosa, laktulosa juga memiliki beberapa reaksi yang merugikan. Laktulosa dapat diberikan kepada pasien diabetes atau intoleransi laktosa. Pada hepatic ensefalopati, laktulosa meningkatkan pertumbuhan bakteri asidofilik usus (seperti *Lactobacilli*), menghambat bakteri proteolitik, dan mengubah amonia menjadi keadaan ionik. Laktulosa diubah menjadi asam organik dengan BM rendah yang dapat menurunkan pH usus. Proses ini menghasilkan asam laktat sehingga terjadi donor ion H^+ pada NH_3 dan terbentuk NH_4^+ . Adanya proses ionisasi ini, menarik ammonia dari darah menuju lumen sehingga dapat diekskresi melalui feses. Laktulosa juga dapat mengurangi translokasi bakteri usus dan mencegah SBP. Dosis yang biasa digunakan adalah 15 hingga 30 mL per pemberian oral, 2 hingga 3 kali / hari (dosis disesuaikan sesuai dengan respon pasien (Xu *et al.*, 2019, Hasan & Araminta, 2014).

1.3.6.2 Golongan Antibiotik

2.3.6.2.1 Neomisin

Neomisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang memiliki absorpsi buruk, digunakan untuk menurunkan ammonia di usus dan telah disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) pada hepatic ensefalopati akut tetapi tidak pada hepatic ensefalopati kronis (Leise *et al.*, 2014). Namun, penyerapan dapat meningkat pada sirosis karena permeabilitas usus meningkat, yang mengarah ke ototoksisitas atau nefrotoksisitas yang dipicu oleh obat (Jeyaraj *et al.*, 2017). Neomisin menurunkan produksi ammonia dengan cara menghambat glutaminase. Namun, belum ada bukti kuat terkait efikasi neomisin (Pantham dan Mullen, 2017). Karena adanya efek samping yang ditimbulkan neomisin, yaitu ototoksisitas dan nefrotoksisitas mengakibatkan penggunaan neomisin mulai dibatasi (Suraweera *et al.*, 2016). Aminoglikosida (seperti neomisin dan paromomisin) adalah antibiotik bakterisida, yang menghambat sintesis protein bakteri. Dosis neomisin 1000mg setiap 6 jam selama 6 hari untuk HE episodik (Patidar & Bajaj, 2013).

2.3.6.2.2 Metronidazole

Metronidazole merupakan antibiotik bakterisidal yang bekerja dengan menghambat sintesis DNA bakteri, efektif terhadap bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif (Jeyaraj *et al.*, 2017). Metronidazol digunakan sebagai terapi jangka pendek, karena penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan ototoksitas, nefrotoksitas, dan neurotoksisitas sehingga dihindari untuk digunakan jangka panjang (Ferenci, 2017). Dosis yang diberikan yaitu 2x250mg selama satu minggu dengan efek hampir sama dengan neomisin (Patidar & Bajaj, 2013).

2.3.6.2.3 Rifaximin

Rifaximin merupakan derivat rifamisin adalah antibiotik oral berspektrum luas dan tidak dapat diabsorpsi, bekerja pada *GI-tract*, aktif melawan berbagai jenis organisme patogen dan tidak menimbulkan efek samping yang berat. Rifaximin terikat pada subunit β enzim RNA polymerase DNA-dependent dan menghambat sintesis RNA bakteri. Rifaximin banyak digunakan pada pasien yang intoleran atau tidak memberikan efek yang signifikan pada terapi laktulosa (Shayto, 2016) Rifaximin memiliki aktivitas antibakteri yang luas dan direkomendasikan untuk terapi hepatic ensefalopati. Terutama karena rifaximin memiliki efek toksik yang minimal dalam penggunaan jangka panjang. Dosis rifaximin yang aman dan efektif adalah 2x550mg (Cordoba, 2014, Jawaro *et al.*, 2016).

2.3.6.3 Suplemen Protein

2.3.6.3.1 BCAA (Branched-chain Amino Acids)

Asam amino rantai cabang atau BCAA direkomendasikan untuk memperbaiki *cachexia* dan penurunan rasio BCAA terhadap AAA, yang berperan dalam patogenesis hepatic ensefalopati (Holeček, 2018). BCAA terdiri atas leusin, isoleusin, dan valin yang merupakan tiga asam amino esensial dengan rantai karbon (Gluud *et al.*, 2017). Suplemen nutrisi parenteral yang kaya akan BCAA dapat diberikan pada pasien HE derajat 3 dan 4. Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa BCAA tidak mengurangi angka mortalitas pada pasien HE, namun suplementasi BCAA jangka panjang dapat memberikan manfaat peningkatan status gizi. Selain itu, juga mendukung sintesis glutamin di otak dan otot, BCAA juga membantu

mendetoksifikasi amonia dan mengurangi masuknya asam amino aromatik yang berlebihan ke otak (Xu *et al.*, 2019).

Di Indonesia, sediaan BCAA dalam bentuk i.v Comafusin® Hepar mengandung Asam amino 50 g dengan 50% BCAA, xylitol, vitamin, dan elektrolit dalam kemasan 500 ml, i.v Aminofusin® Hepar mengandung asam amino 50 g dengan 45% BCAA (Kalbe Farma, 2017)

2.3.6.3.2 LOLA (L-Ornithine L-Aspartate)

L-Ornithine L-Aspartate adalah garam stabil yang terdiri dari asam amino ornitin dan aspartat, dapat diberikan secara oral dan intravena (Goh *et al.*, 2018). *L-Ornithine L-Aspartate* bekerja sebagai substrat yang berperan dalam perubahan amonia menjadi urea dan glutamin, meningkatkan metabolisme amonia di hati dan otot, sehingga menurunkan amonia di dalam darah. LOLA menurunkan kadar amonia dengan merangsang ureagenesis. Suplemen ini dapat ditransaminase dengan α -ketoglutarate menjadi glutamat, melalui *ornithine aminotransferase* (OAT) dan *aspartate aminotransferase* (AAT). Molekul glutamat yang dihasilkan dapat digunakan untuk menstimulasi glutamine sintetase, sehingga msembentuk glutamin dan mengeluarkan amonia (Hasan & Araminta, 2014). LOLA dapat diberikan dengan dosis 10 hingga 40 g/hari melalui rute intravena. Dapat diberikan sendiri atau dikombinasikan dengan laktulosa, dan sediaan oral yang tersedia (Xu *et al.*, 2019).

2.4 Penggunaan Laktulosa pada Hepatik Ensefalopati

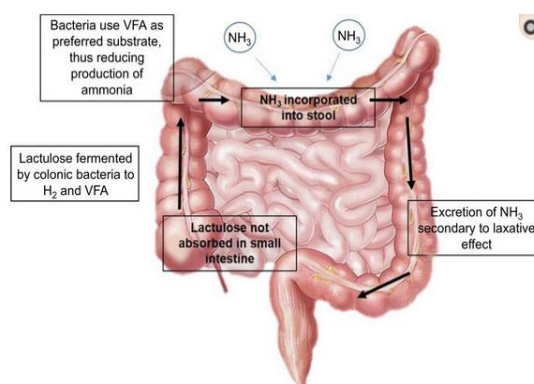
2.4.1 Indikasi

Golongan *non-absorbable disaccharides* adalah terapi lini pertama untuk menurunkan produksi dan penyerapan. Tidak hanya menghilangkan zat yang mengandung nitrogen dari saluran pencernaan melalui efek pencahar tetapi juga dimetabolisme oleh mikrobiota kolon untuk menghasilkan asam organik rantai pendek. Pembentukan asam organik rantai pendek dianggap menghambat pertumbuhan bakteri penghasil amonia dan mengubah amonia menjadi amonium yang tidak dapat diserap oleh tubuh, dengan demikian semakin mengurangi kadar ammonia. Laktulosa, disakarida sintetis, adalah *non-absorbable disaccharides* yang paling umum digunakan dalam pengobatan ensefalopati hepatic (Yang *et al.*, 2015,

Hudson & Schuchmann, 2018). Laktulosa merupakan terapi standar yang ditujukan untuk mengurangi jumlah ammonia yang diserap ke dalam aliran darah. Laktulosa berperan sebagai pencakar yang mencegah penyerapan ammonia oleh usus besar (Hadjihambi *et al.*, 2017).

2.4.2 Mekanisme Kerja

Laktulosa pada pasien dengan hepatic ensefalopati memiliki mekanisme meningkatkan eliminasi amonia, pengasaman usus melalui produksi asam laktat dan asetat oleh mikrobiota usus berujuan untuk mengurangi penyerapan ammonia sehingga memicu pertumbuhan bakteri sakarolitik seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* daripada yang proteolitik, oleh sebab itu, dapat mengurangi ammoniagenesis dan meningkatkan pengeluaran ammonia (Montagnese *et al*, 2018). Efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan laktulosa meliputi diare parah, hipokalemia, hiponatremia, kembung, mual dan muntah (Hudson & Schuchmann, 2018).



Gambar 2.7 Mekanisme Kerja Laktulosa (Swaminathan *et al.*, 2018)

2.4.3 Farmakokinetika

Hanya 0,4-2 % saja laktulosa yang diserap usus halus dan sisanya diekskresikan ke dalam urin dan feses. Asam yang terbentuk di usus besar hanya diserap sebagian dan dimetabolisme (Leise, *et al.*, 2014). Di dalam usus besar dimetabolisme oleh bakteri sakarolitik dengan membentuk asam organik sederhana, sebagian besar asam laktat dan sejumlah kecil asam formiat. Laktulosa dipecah oleh bakteri kolon menjadi laktat, sehingga memberikan efek osmotik lokal dan menstimulasi peristaltik.

Pemberian dosis besar pada pasien hepatik ensefalopati, akan menurunkan pH usus besar secara signifikan dan menurunkan penyerapan ion amonium dan senyawa nitrogen lainnya karena suasana asam, menyebabkan penurunan konsentrasi amonia plasma dan perbaikan fungsi mental (Martindale, 2009).

2.4.4 Dosis dan Rute Pemberian

Dosis laktulosa yang diberikan adalah 2x15-30 ml sehari dan dapat diberikan 3 – 6 bulan (Hasan dan Araminta, 2014). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dosis laktulosa yang biasa digunakan adalah 15 hingga 30 mL per pemberian oral, 2 hingga 3 kali / hari (dosis disesuaikan sesuai dengan respons pasien) (Xu *et al.*, 2019). Pemberian laktulosa melalui rute rektal dengan bentuk enema juga efektif dan dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kesulitan menelan (Montagnese *et al.*, 2018). Namun, efek samping yang dapat timbul akibat penggunaan laktulosa yaitu diare parah, hipokalemia, hiponatremia, kembung, perut kembung, mual dan muntah (Hudson & Schuchmann, 2018). Sedangkan penggunaan secara berlebihan dapat memperparah episode HE (Hasan & Araminta, 2014).

2.4.5 Sediaan yang Beredar di Indonesia

2.4.5.1 Nama Dagang Laktulosa

Terdapat berbagai nama dagang laktulosa yang beredar di Indonesia seperti yang terdaftar dalam ISO Volume 51 2017-2018. Nama dagang, kandungan, dan bentuk sediaan laktulosa yang terdapat di Indonesia dapat dilihat pada tabel.

Tabel II.2 Sediaan Laktulosa di Indonesia (ISO Vol.51, 2017-2018)

Nama Dagang	Kandungan	Bentuk Sediaan	PBF
Duphalac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Abbott
Lacons	Laktulosa 3.35g	Sirup	Mahakam Beta Farma
Lactugra	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Graha Farma
Dulcolactol	Laktulosa 10g/15 ml	Sirup	Boehringer Ingelheim
Graphalac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Gracia Pharmindo
Lactulax	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Ikapharmindo

Nama Dagang	Kandungan	Bentuk Sediaan	PBF
Lantulos	Laktulosa 3.430g/5 ml	Sirup	Pertiwi Agung
Laxadilac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Galenium Pharmasia Laboratories
Opilax	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Otto
Solac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Soho

